

にいがた
勤務医ニュース

発行所
新潟県医師会
新潟市中央区医学町通2-13
TEL 025(223)6381

多変量解析に 必要な対象者数は？

新潟県立大学人間生活学部
健康栄養学科 教授 田邊直仁



私は統計学を系統的に学んだ訳ではありませんが、疫学研究者として医学と統計学の両方にある程度の知識は有しているとみられているのか、臨床研究における統計の質問をしばしば受けま

「多変量解析は可能でしょうか？」という質問です。

臨床研究では、患者群(疾病あり)と非患者群(疾病なし)の間で、あるいは予後不良の事象(死亡や続発症など)を「イベント」として取扱い、症例対照研究では多重ロジスティック回帰分析、コホート研究ではコックス比例ハザード分析を用いることが多いと思います。これらの場合、古くから流布しているルールが、「説明変数1つあたりのイベントの数(events per variable: EPV)が10以上必要(EPV 10)」というもので、1990年代に発表された Peduzzi の2つの論文に基づくものです。注意が必要なのは、カテゴリー変数ではダミー変数というのを作成して分析するため、「カテゴリーの数-1」が変数の数になるということです。例として心不全入院患者の退院時情報から生命予後を予測する研究を考えてみます。5000人を5年追跡して30人が死亡した場合、EPV 10を適用すると多変量解析の目的変数の数は3つまでになります。性・年齢調整のみを説明変数とする場合、性は男女の2カテゴリーなので、2-1=1変数として数え、年齢はそのまま数値として用いるとしたら1変数になるため、説明変数の合計は2つになります。前述のように3つまで可ですので許容範囲内です。ここに退院時NYHA分類を説明変数に追加するとしたら、NYHA分類は4カテゴリーなので3変数として数え、合計5変数になって許容範囲を超えてしまいます。

これでは条件が厳しすぎるということですが、2003年には Canada が多重ロジスティック回帰分析ではEPV 8を提案し、2007年には Vittinghoff が多重ロジスティック回帰分析とコックス比例ハザード分析のいずれにおいてもEPV 5より9で大きな問題はなさそうだという論文を発表しました。これらを背景として、「多変量解析は可能でしょうか？」という質問を受けた場合には「EPV 10が望ましいですが、少なくともEPV 5にはならないようにしよう」とアドバイスしています。先ほどの死亡数30の研究ではNYHA分類を加えた場合のEPVは30/5=6になりますのでギリギリ許容範囲内でしょうか。しかし、基礎疾患の種類、糖尿病の有無、高血圧の有無などをさらに追加するのは厳しいでしょう。アドバイスとしては、「性・年齢調整要因での分析(性・年齢調整分析)を繰り返して、あとは考察で解釈してはどうでしょうか？」ということになりそうです。

また、私は、腎・膠原病内科の成田一衛教授および健康増進医学講座の田中純太准教授(現魚沼地域医療教育センター総合診療科特任教授)のご配慮で、魚沼地域住民約4万人のコホート研究(魚沼コホート研究)に参加させていただいています。魚沼コホート研究も、村上コホート研究と同様のプロトコルで行っている地域密着型研究で、特に慢性腎臓病(CKD)の予防と運動の生活習慣病予防効果の解明を目指していることが特徴です。今後、日本人のCKDのリスク要因に関する重要なエビデンスが魚沼コホート研究から発信されるものと思えます。この地域には魚沼基幹病院があり、若手医師がコホート研究のデータを用いて研究を行うことができます。予防医学の魅力の一つは、扱う疾患や研究テーマに自由度が高いことで

勤務医に役立つ基礎医学

予防医学について

新潟県立大学大学院歯学総合研究科
環境予防医学分野 教授 中村和利



私は、縁あって予防医学の研究・教育に携わり30年が経ちました。予防医学の研究は基礎研究から応用研究までの広い範囲を含みます。自身の研究は基礎研究ではなく応用研

究です。よって、本稿は今回のメインテーマから少し外れるかもしれませんが、ご容赦ください。病気の予防が重要なことは医師であれば誰でも知っています。臨床の先生方にとつては、予防医学という健康と健診や人間ドックによる早期発見・早期治療、すなわち疾病の二次予防が身近な予防医学であると思われ

ます。私自身はといいますと、一次予防にこだわり、地域密着型の研究を行っています。現在、私どもは地域住民約1万4千人のコホート研究を県北村上保健所管内で行っていま

れています。しかしながら、健康寿命や要介護に関わる加齢性疾患、例えば、認知症、骨粗鬆症、関節症、フレイルなどのエビデンスは、がんなどに比較すると不十分で、日本人に関してはさっぱりわかっていないというのが現状です。村上コホート研究はこれらの疾患のリスク要因を包括的に解明しようとしています。研究開始後5年が経過し縦断的なデータ解析を始めたところですが、新発見の宝庫であることがわかりました。また、村上コホート研究は、鮭(地元の特産品)に多く含まれるビ

タミンDの効用を解明しようとしています。ビタミンDと疾患発生の関連性に関してはこれからですが、鮭とビタミンDに関するおもしろいことがわかりました。血中のビタミンDレベルは紫外線の多い夏で最も高く、冬になると低くなっているのが普通です。ところが、村上コホート研究参加者ではビタミンDレベルは11~1月に低下していませんでした。この時期は村上での鮭(塩引き)が出回る時期と一致しており、鮭のビタミンDパワーが確認されました。この話題は、複数のテレビ番組で取り上げられ、地元の方々に喜んでもらえました。村上コホート研究が地域の活性化に貢献したならば光栄に思っています。このように、地域住民コホート研究は学術と地域貢献の両面からとても興味深い研究テーマに自由度が高いことで

法医学と臨床 法医学の昔と今

新潟県立大学大学院歯学総合研究科
法医学分野 教授 高塚尚和
新潟大学死因究明教育センター
センター長



法医学教室では、警察や海上保安庁等からの依頼による解剖(司法解剖、新法解剖等)、並びにそれに伴う死後画像診断、薬毒物検査、歯科検査等を実施しているが、その他、異状死体の検案、薬物中毒が疑われる被疑者からの強制採尿、犯罪被害者や加害者、虐待を受けた人、DVの被害者等にみられるキズの診断等も実施しており、業務が非常に大きなウェイトを占めている。とても基礎研究医と言えないような状況ではなく、本特集号に執筆させていただいたのは、基礎医学の先生方に誠に申し訳ないと思うが、法医学では臨床経験が非常に重要であり、臨床医から法医学の医師・研究者に転向される先生が現れることを期待して、現在の法医学の状況を紹介したいと思う。

私が法医学の世界に足を踏み入れた頃は、今ほど解剖は多くなく(私が最初に入局した富山では年間20~30体程度)、さらに薬毒物検査も中毒が疑われる時のみ県警科学捜査研究所に依頼して実施していただけ、す。それゆえ、臨床医が大学院で研究する場合、コホート研究のデータを用いた研究は魅力的だと思えます。

最後になりますが、最近、予防医学を含む公衆衛生分野で社会医学系専門医制度が整備されました。予防医学の研究や予防医学の実践を行う医師が大学や行政で活躍することが期待されています。将来の専門職として、ぜひ予防医学を選択肢に入れてください。

CT検査やDNA型検査は全く行われていなかった。多くの時間を研究に費やすことができ、忘れたころに解剖実務を行っていた。最近では解剖件数が大幅に増加しただけでなく(新潟大学 平成4年88体、平成29年152体)、薬毒物検査では簡易薬毒物検査(トライエージ検査)やインスタントビュー検査)のみならず、GC/MSやLC-MS/MS等の高性能の分析機器による検査が全例で必要であり、CT検査も解剖前に全例実施することが好ましく、以前は法医学の医師によって実施されていた歯科検査も歯科医による高精度の検査が求められている。平成29年7月、法医学分野内に設置されていた死因究明センターを大学院歯学総合研究科死因究明教育センターに発展的に改組する際、①法医学解剖部門、②画像診断部門、③薬毒物生化学部門、④歯科法医学部門、⑤社会法医学部門の5部門をセンター内に設置し、御遺体専用CT撮影装置(Dual Energyタイプ)、薬毒物分析用GC/MS装置、血液生化学自動分析装置、アルコール分析用GC装置を導入し、歯科医師(専任)を配属して法医学鑑定レベルの向上を目指している。

この10年ほどで法医学教室を取り巻く環境が大きく変化した。あるいは変化が求められた理由として、本法医学教室が事件解明に大きく寄与した力士傷害致死事件の見逃し、ガス湯沸かし器による一酸化炭素中毒の見逃し等が大きく影響していることは言うまでもないが、初期臨床研修を修了した医師、あるいは放射線診断専門医や救急科専門医等の専門医を取得した医師たちが法医学の門を叩いたこ

とも大きく影響していると考えられる。臨床を経験した医師たちは、従前の法医学の検査・鑑定レベルが臨床医学と比較して大きく遅れていることを痛感し、死後〇〇検査(施設によっては造影も実施している)、生化学検査、カテーテル検査技術等を導入したことが法医学の鑑定レベル向上に大きく寄与したと考えている。是非、法医学の進歩・死因究明体制の改善のため多くの臨床医に法医学に興味を持っていただき、法医学の道に進まれる先生方が増えることを切に願っている。

最後に法医中毒学研究の第一人者である浜松医科大学名誉教授 鈴木修先生のお言葉で本稿を終わりたいと思う。「医者とはヒトの病気を治すのが主な仕

事ですが、実は法医学とはヒトの死から人間の本质を知ることができるユニークな世界なのです。殺人は決して建て前では起こりません。すべて人間の本音によって起こるものなのです。法医学はスリラーまがいの世界と思われがちですが、中々奥が深く、意外と科学的なんです。法医学の専門家になるにはやはり、医師免許を取得してから法医学の専門的修練が10年以上必要です。法医学の専門家になるのもよし、研究して沢山論文を書いて教授になるのもよし、なかなか居心地の良い世界です。若いドクターには、法医学の転向を一度は考えていただきたいと思います。」

(浜松医科大学法医学 ホームページ)

病理医の言うことは……

新潟市民病院 病理診断科 科副部長 橋立英樹



「病理医の言うことは聞いておいたほうがよい」とは臨床医のときの上司の言葉でした。その言葉には間違いはなく、客観的な病理の判断は臨床医にとって重要なことでは間違いありません。病理診断・病理所見は本来そうではなくて意味がありませ

ん。臨床現場では病理診断が最終診断となることも多いですが、病理診断や病理診断レポートに記載してある所見は、臨床医にとって役立つ情報ではありません。しかし、正しい病理診断をする上で、なくてはならない重要な情報があります。臨床医に役立つ病理診断学のためにはまず最初に適正な臨床情報が必要です。パラドキシカルではありますが、病理診断の精度を保つ上で「病理医の言

いたこと」がありますので、以下に列記します。

- (1) 診断依頼の出し方の注意点
提出医の名前は重要で、なぜなら、提出医の経験とレベルが大切だからです。後期レジデント1年目の先生が見立てた診断と、20年目のベテラン医師が挙げた鑑別診断の重要度は異なります。たとえば大腸内視鏡で白苔を伴う浅い地図状の潰瘍が複数あるとします。内視鏡的にはアミイバ腸炎が疑われると思います。そのときアミイバ虫体を生検で確認するには、白苔からの採取が重要です。融解壊死した組織内にアミイバ虫体が見られることが多いからです。悪性の病変を疑ったときには逆に潰瘍の辺縁から組織採取をしなければなりません。つまり、正しい組織採取をするには、正しい肉眼診断と知識が必要です。経験の少
- (2) 関連する臨床診断名を落とさないでください。特に悪性疾患の既往歴は必須です。腎細胞癌や乳癌は、10年後15年後に再発することもあり得ますので、必ず既往歴に記載をお願いします。たとえば肺の生検が出て、肺原発の癌らしくない場合は、免疫染色を施行することにありますが、既往に悪性疾患の記載があれば、ターゲットとする臓器が絞られて、最初から染色の枚数も少なく済みます。時間も労力も医療資源もムダが省けて、病理診断結果の返戻も早くなりますのでお願いします。
- (3) 「ご高診お願いします」は不要です。われわれはルーチンワークで診断しています。病理医の診断は、臨床医が外来で患者さんを診察したり、処置をするのと同じことです。依頼文には、依頼目的、鑑別診断、重要な既往歴、術前化学療法の有無、特にみてもらいたいポイント等々、もつと記載するべき大切なことがあるはずで、アミロイド沈着の有無、MAL/TomaのZSAID腸炎、collagenous colitis等について検討してほしいときには鑑別診断として必ず記載してください。そうでないと所見があっても病理で見落とす可能性があります。病理医は依頼目的が分からない場合は、良悪性と特異性炎の有無程度しかみませ

「勤務医に役立つ基礎医学」のテーマで原稿を書いてくださいと言われて

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子生物学(旧生化学第二)教授 小松雅明



私は主に医学部2年生の生化学と分子生物学の講義を担当しております。臨床の先生も多くは生化学や分子生物学に良いイメージがないのではないかと思います。昨年年度の卒業生の一人も、医師となるまでのハードルに中学受験、大学受験、国試に加え生化学の試験を挙げていました。とつても奥が深く、且つ生命の根幹を理解できる学問なので、多くの学生は生化学の楽しさ(有るわけがないと思われれるかもしれないが)に気づく前に進級していきま(留まる学生も多いのですが)。

私の教室では、2016年に大隅良典先生(東工大)がノーベル生理学・医学賞を受賞されたことで大変注目を集めました。「オートファジー」の研究を行っています。私たちの体は約60兆個の細胞から構成されていますが、そのすべての細胞の中でオートファジーは働いてい

ん。全症例の診断に100%のエネルギーを注ぐことは無理です。残念ながら過剰な丁寧語や余計な文言を記載する人に限って大切な臨床情報を記載し忘れる傾向があるように思います。

(4) 最後に、これはもつとも重要なことですが、臨床所見と病理診断が合致しない場合は必ず病理へ連絡してください。小さな生検検体は組織のごく一部を提出しているにすぎません。病理医はその限られた情報のみで判断するしかないので、承知ください。臨床と病理の不一致の原因は、

を単独で受賞されました。オートファジーの最も基本的な生理機能は飢餓適応です。細胞は栄養飢餓に曝されるとオートファジーを一時的に誘導し、自身の細胞内成分を分解します。結果として生じるアミノ酸、糖、脂肪酸を新たなたんぱく質合成やエネルギー源として再利用することで、細胞は飢餓状態をしのぎます。例えば、マウスは絶食により、ほぼ全身の組織でオートファジーの誘導が観察されます。また、新生児マウスは、胎盤からの栄養供給が絶たれる出生に伴う飢餓を克服するためにオートファジーを必要とします。さらに、受精直後にもオートファジーは活性化され、母性由来のたんぱく質を分解し、胚初期発生に必要なたんぱく質合成のためのアミノ酸を供給します。このようなオートファジーは、細胞内成分を非選択的かつ大量にオートファゴソームに取り込んで分解する特徴を持っていきます。一方、栄養が十分に存在する場合でも、恒常的にオートファジーは起きています。恒常的オートファジーの活性は低いレベルですが、細胞質に生じた異常たんぱく質、不要もしくは機能を消失したミトコンドリア、細胞内シグナル伝達に関係する特殊なたんぱく質、さらには細胞内に侵入した細菌の分解までも担います。

すなわち、恒常的オートファジーは細胞の中身の刷新代謝をするうえで欠かせない役割を果たしています。実際、マウスにおいてオートファジーを抑制すると、神経変性疾患、がん、自己免疫性疾患などの重篤疾患を引き起こすことが知られています。最近では、ATG遺伝子に変異のあるオートファジー病(SNEDA病やVici症候群)も発見されました。さらには、欧米においてはオートファジーを標的とした腫瘍の治験が開始されるなど、臨床の現場にも近づきつつあります。

私たちの研究室ではオートフ

アジーによる特殊なたんぱく質の分解が、糖代謝や脂肪酸代謝を制御すること、さらにこの経路の異常が、肝疾患や肝がんに密接に寄与することを見出し、います。栄養飢餓に起こるオートファジーはアミノ酸などの構成要素の供給だけでなく、糖代謝あるいは脂肪酸代謝を制御する特殊なたんぱく質も同時に分解することで細胞内代謝を包括的に制御するのだろうと想定しています。私の教室では細胞生物学的あるいは病態生理的研究が中心であったのですが、現在では生化学の講義そのまが研究の中心になっています。生化学の奥の深さ、面白さを再認識しています。学生にもこの感覚を少しでもわかってもらえるように今まさに生化学の講義の準備をしています。

おわりに、7月8日(日)9時20分から新潟医療人育成センターにおいて大隅先生、水島昇先生(東大)、吉森保先生(阪大)をお迎えして医学部主催のシンポジウム「オートファジーの最新線・到達点と将来像」が開催されます。もしご興味があればご参加頂ければと思います。

編集後記

5人の基礎医学系の先生方から「勤務医に役立つ基礎医学」と題して執筆頂きました。専門用語が難しく、理解がいまひとつである事は否めませんが、原稿は完成度が高くほとんど校正を必要としませんでした。ますます専門分化する医療を身につけるため、我々はより深く専門領域を学びますが、一方で幅広い見方が失われていっている気がしています。私たち勤務医には同僚がいて、彼らはそれぞれの道の専門家です。超専門分野のトピックスを聞かせてもらうことは、気づけなかつた切り口の捉え方をするうえでヒントを与えてくれます。同僚と良いコミュニケーションをとり、診療の幅を広げていきたいものです。

(高橋(美))